

Manejo de las interacciones en el paciente con infección VIH (y comorbilidades)

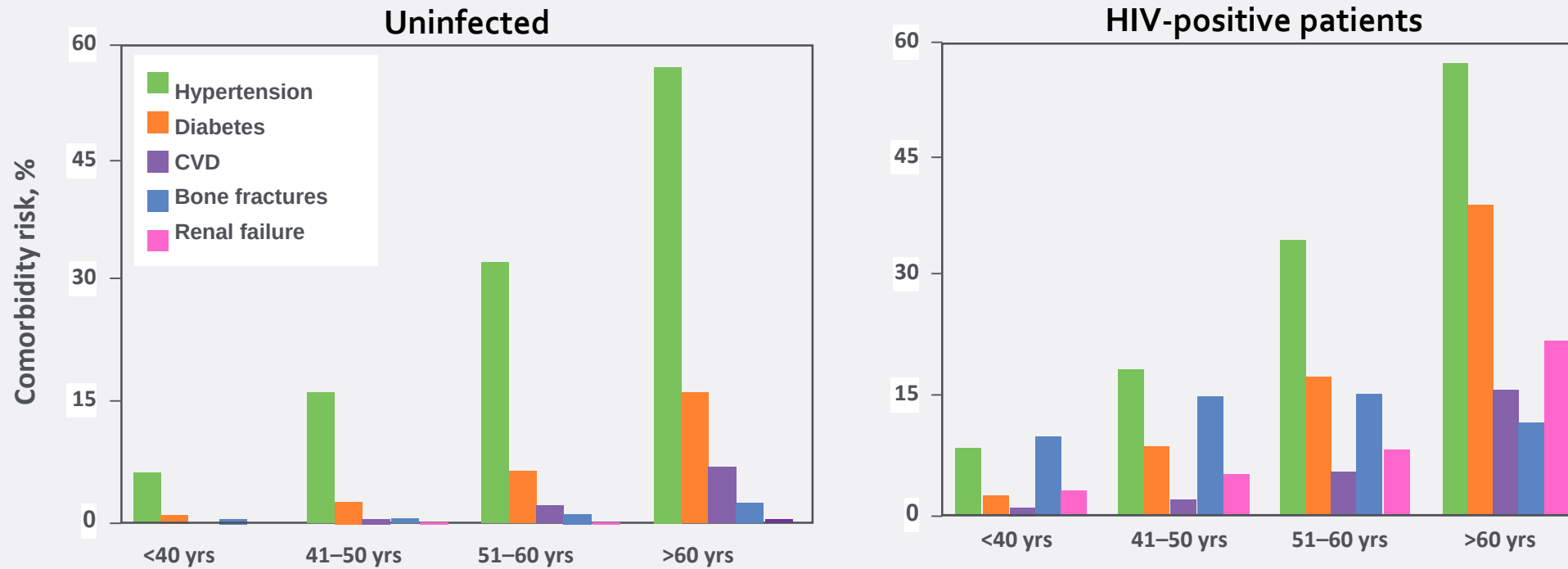
José Moltó, MD, PhD

Fundació Lluita contra la Sida, Badalona.

Servei Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

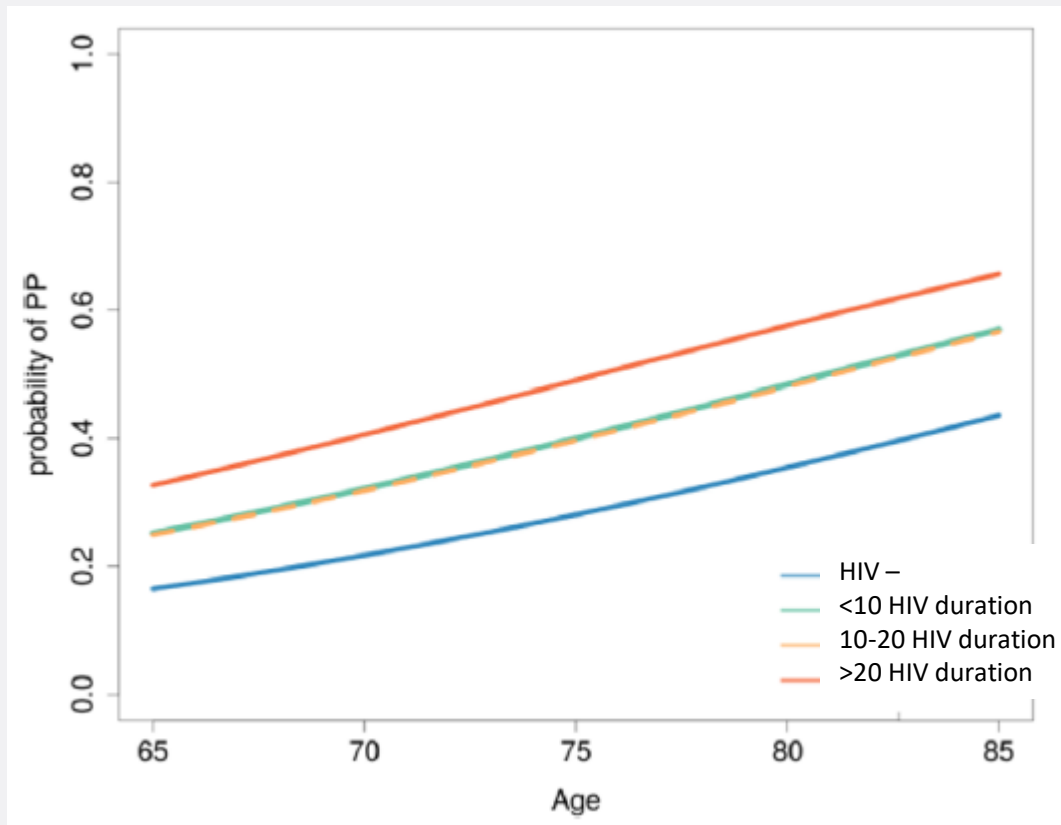
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona.

... VIH, aging & comorbididades

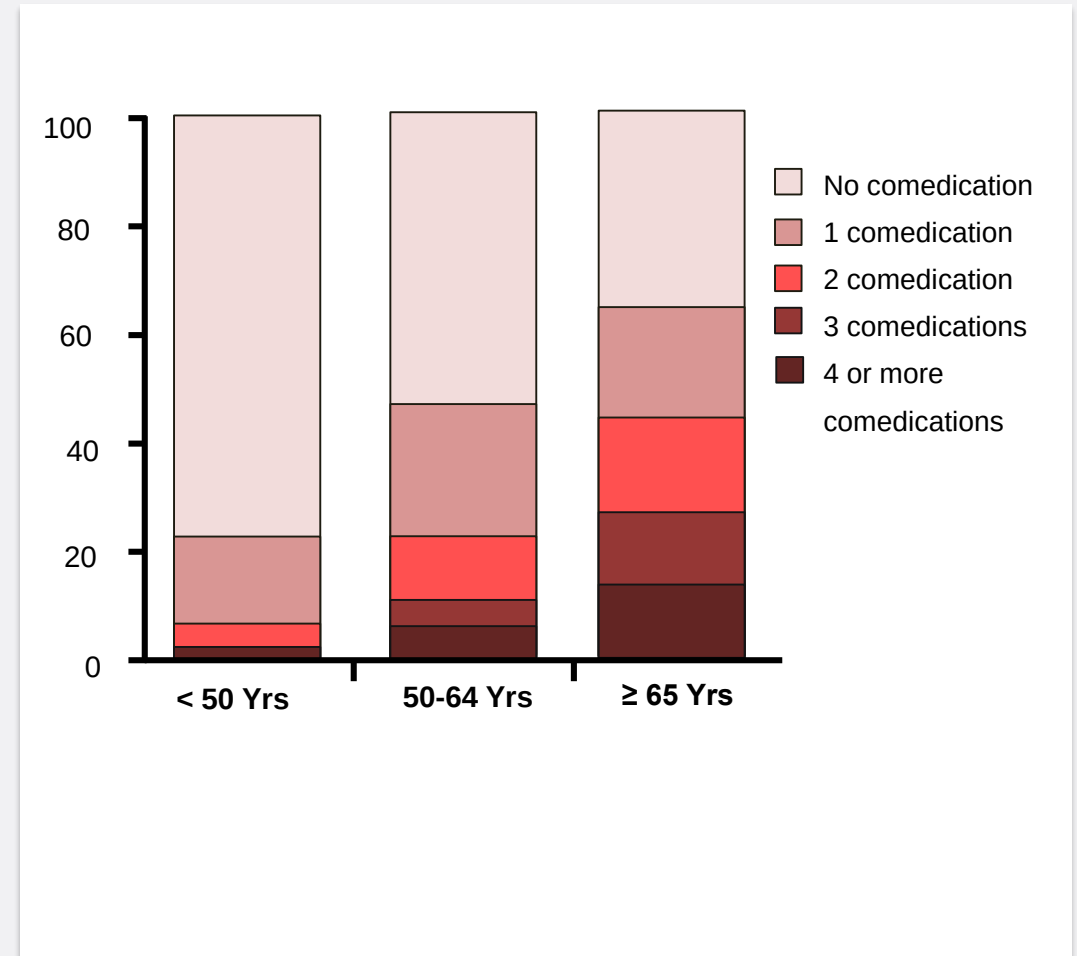


- HIV-positive patients are more susceptible to developing CVD, bone fractures and renal failure than uninfected individuals²
- These comorbidities often develop earlier in HIV-positive patients²

Comorbilidades y polifarmacia en los pacientes VIH+



Polypharmacy ≥ 5 drugs beside ARVs



Potenciales consecuencias negativas de la polifarmacia



Adherencia
Errores
medicación



Seguridad
Efectos
secundarios



Interacciones
medicamentosas

Errores de medicación en pacientes de edad avanzada

Más de la mitad (52%) de los pacientes de edad avanzada en EEUU no toman su medicación en el modo en el que se les prescribe.

- Complejidad del tratamiento y del sistema sanitario
- Envejecimiento fisiológico
 - Deterioro cognitivo/motor
 - Déficit visual/auditivo
 - Disfagia

Potenciales consecuencias negativas de la polifarmacia



Adherencia
Errores
medicación



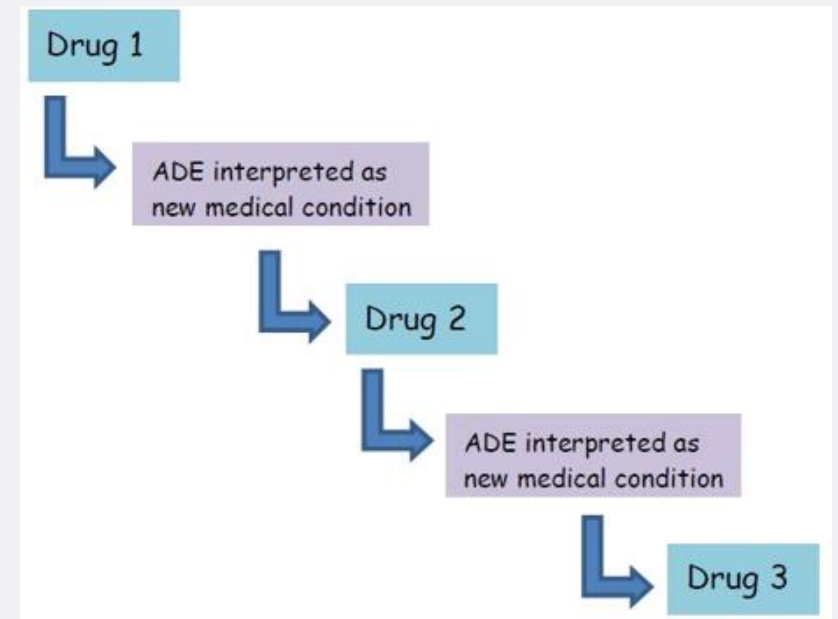
Seguridad
Efectos
secundarios



Interacciones
medicamentosas

Efectos secundarios

- La discontinuación del tratamiento por EAs aumenta con la edad.
- Solapamiento entre síntomas del envejecimiento y los EAs
 - Cascada de prescripción
 - Síndromes geriátricos
 - Deterioro cognitivo
 - Incontinencia urinaria
 - Inestabilidad (caídas/fracturas)



Potenciales consecuencias negativas de la polifarmacia



Adherencia
Errores
medicación

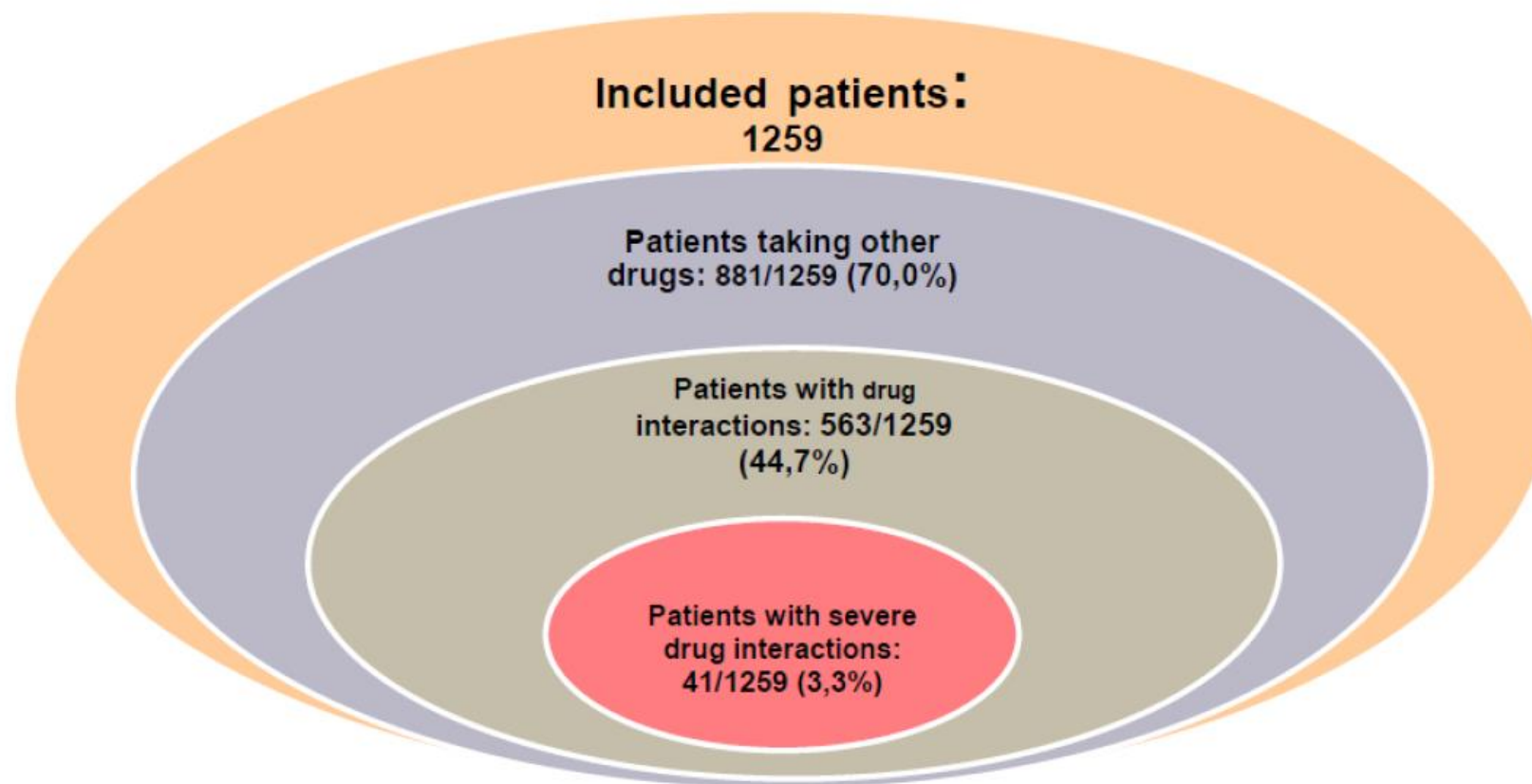
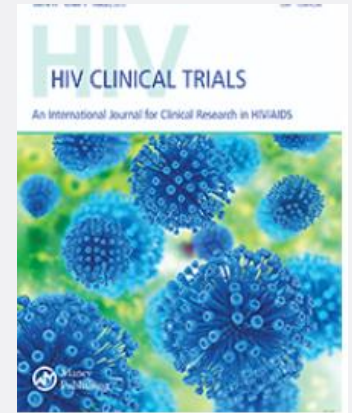


Seguridad
Efectos
secundarios



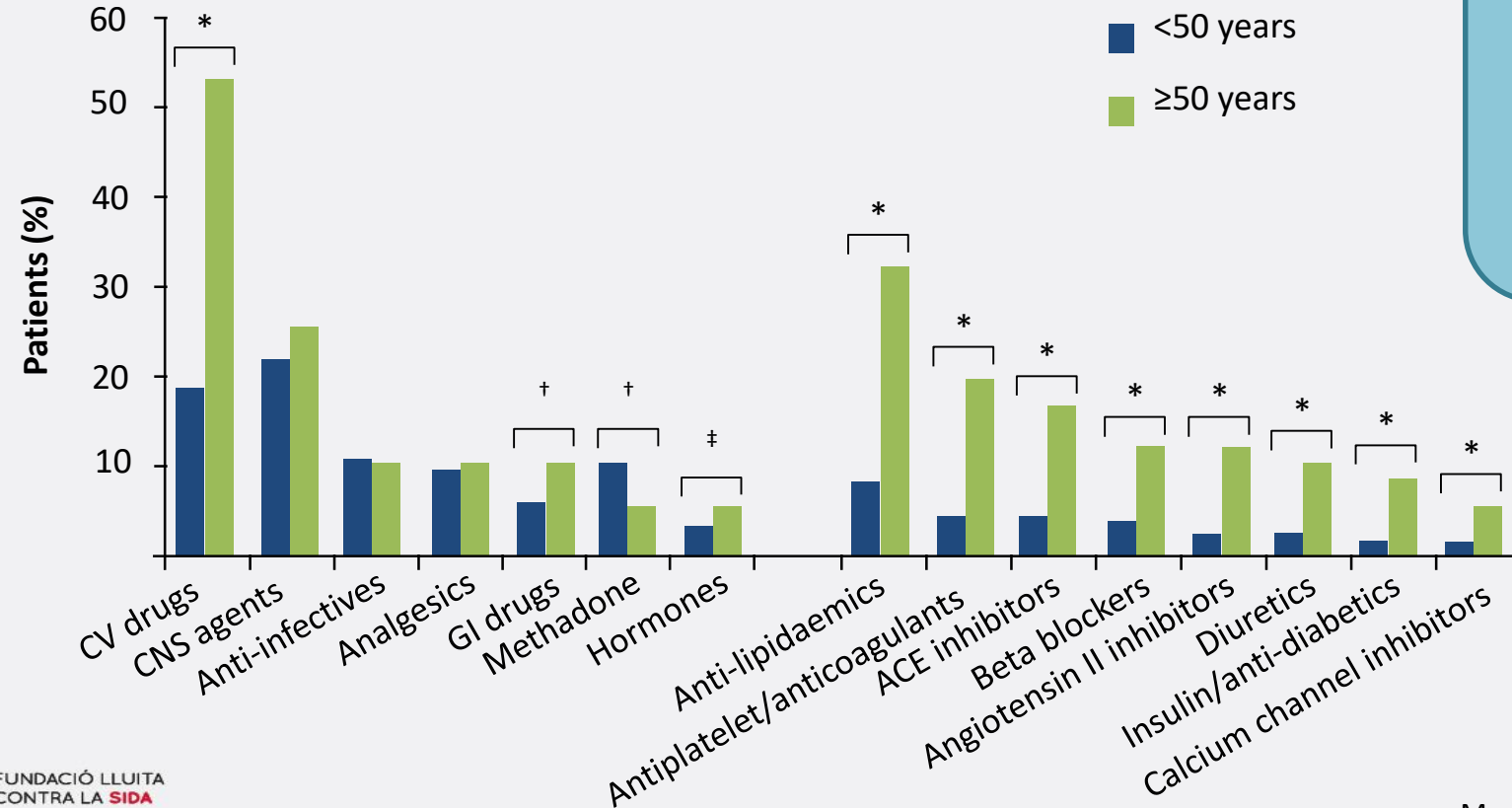
Interacciones
medicamentosas

Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team



Co-medicaciones más frecuentes. Swiss cohort study

Therapeutic drug classes used in PLWHIV aged <50 versus ≥50 years²



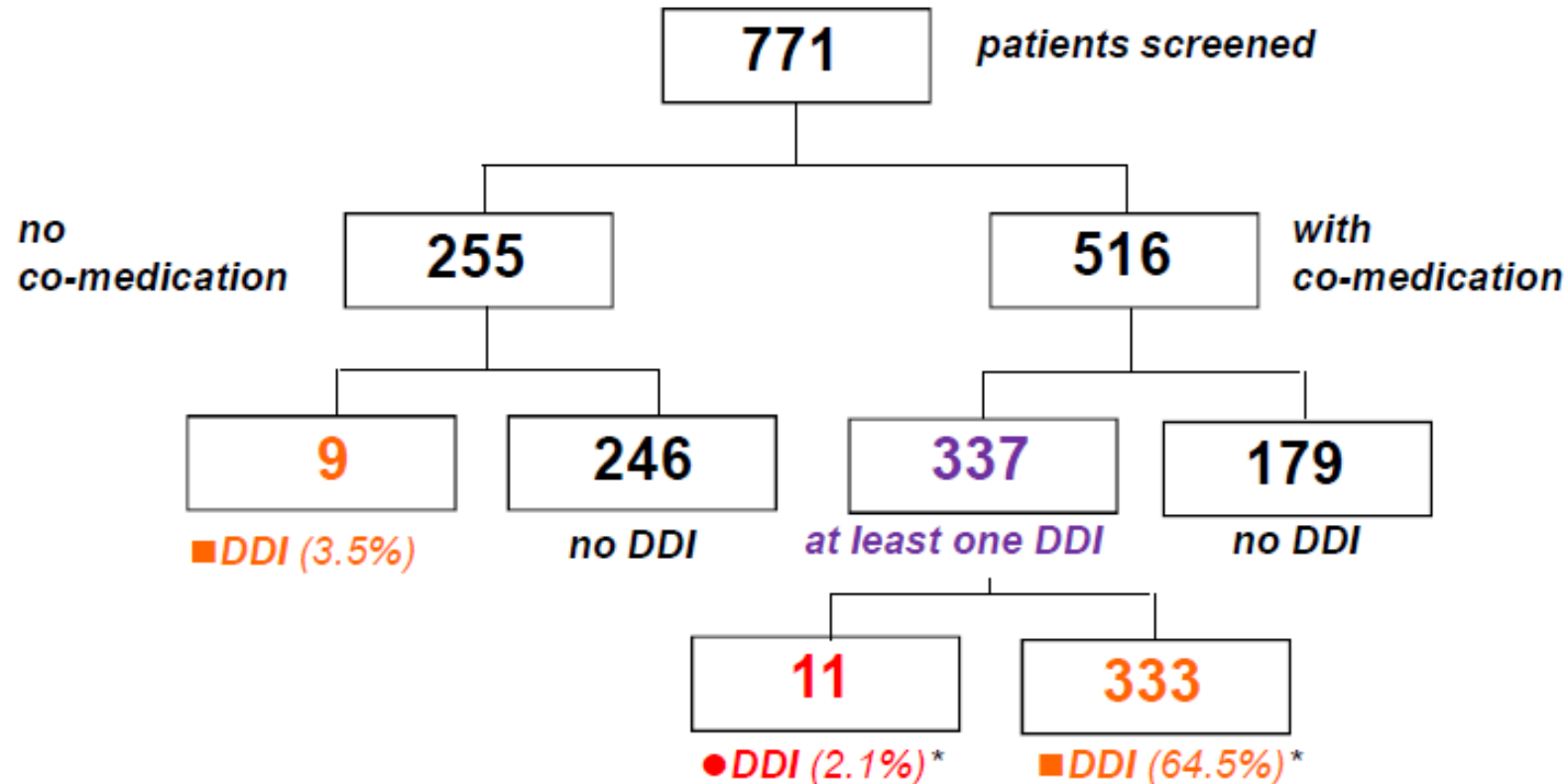
Potenciales DDIs

35% pts <50 años

51% pts >50 años

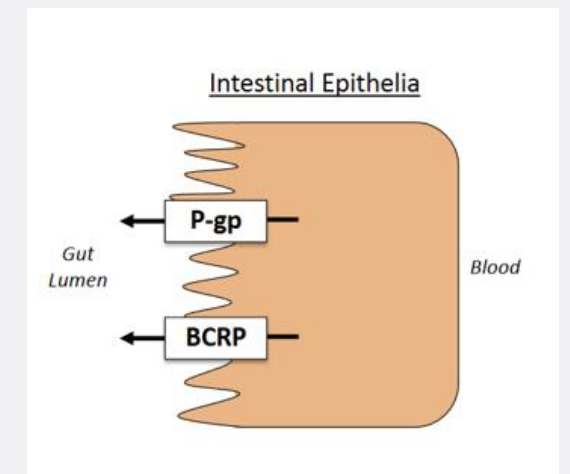
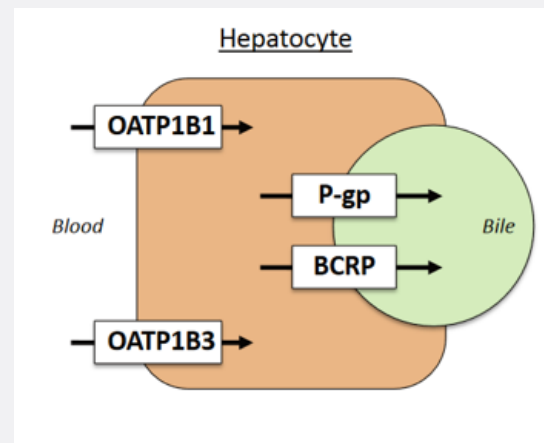
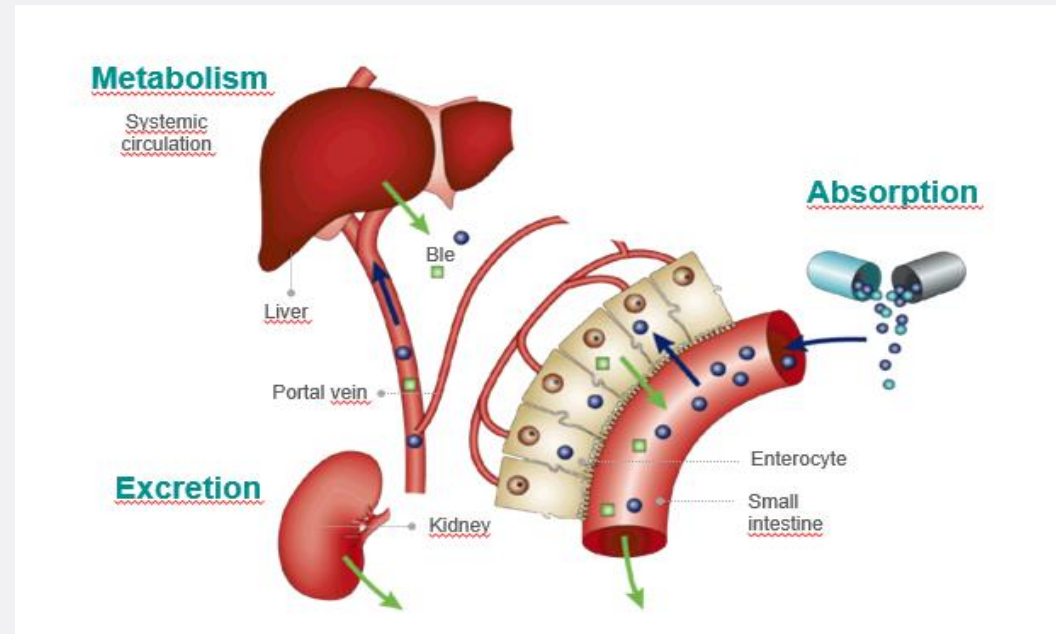
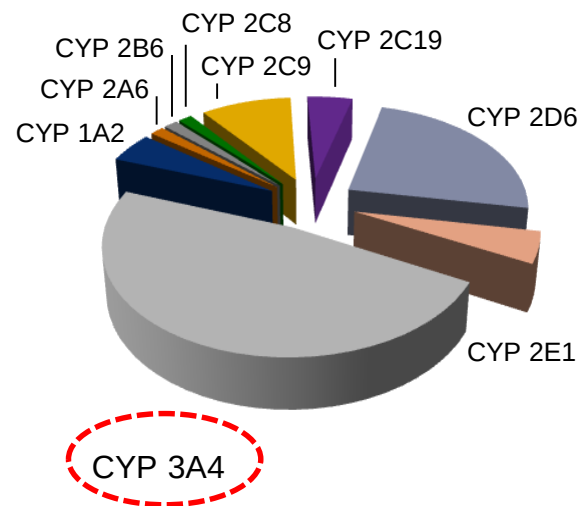
Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in the Swiss HIV Cohort Study.

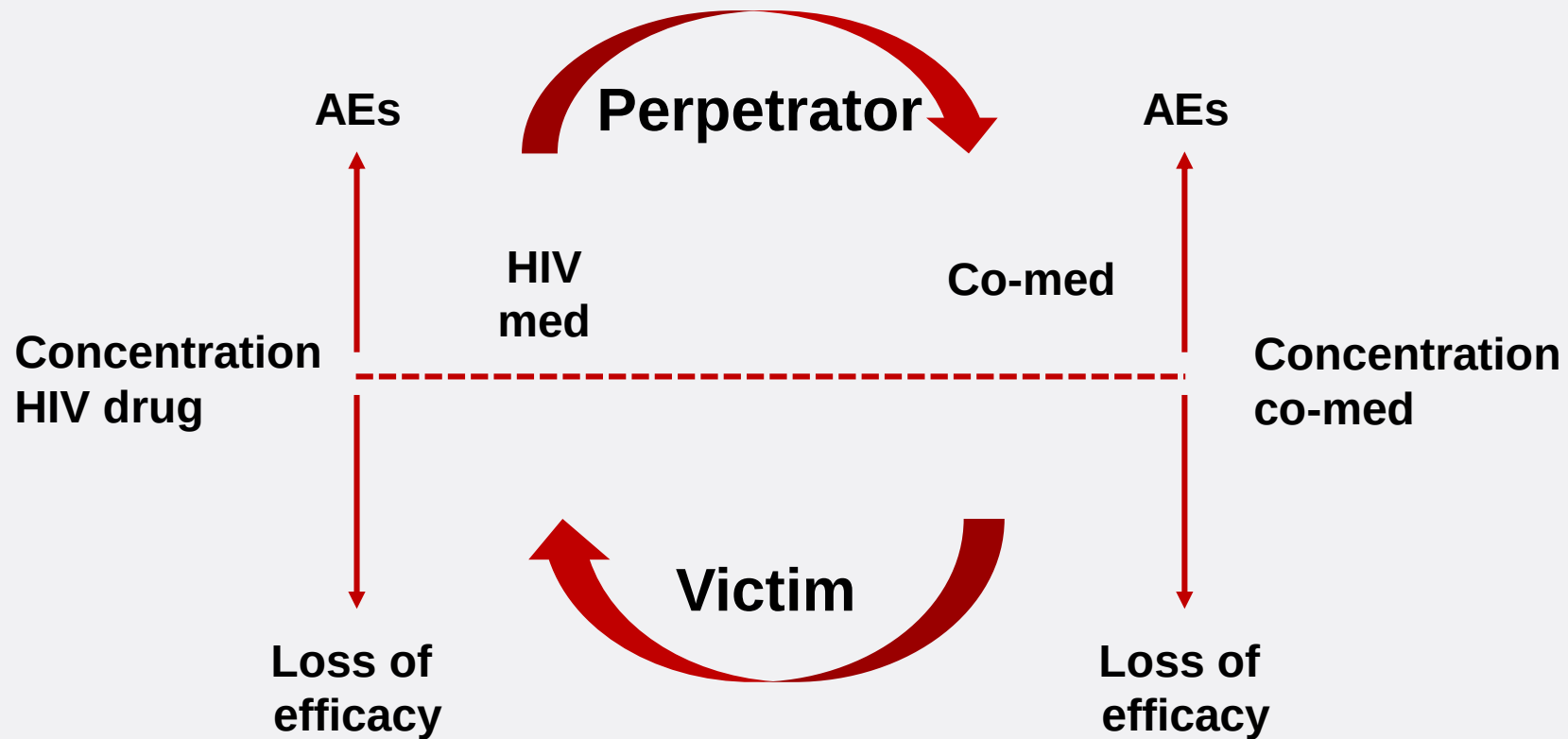
C Marzolini¹, S Gibbons², L Elzi¹, S Khoo², B Ledergerber³, M Battegay¹, D Back², and the SHCS.



* a minority of patients had red + orange flag DDIs

Proportion of drugs that are substrates for major CYP enzymes





Note:

Understanding exposure – response and exposure – adverse response relationship is vital to interpret PK data

What is 'Clinically significant' DDI?

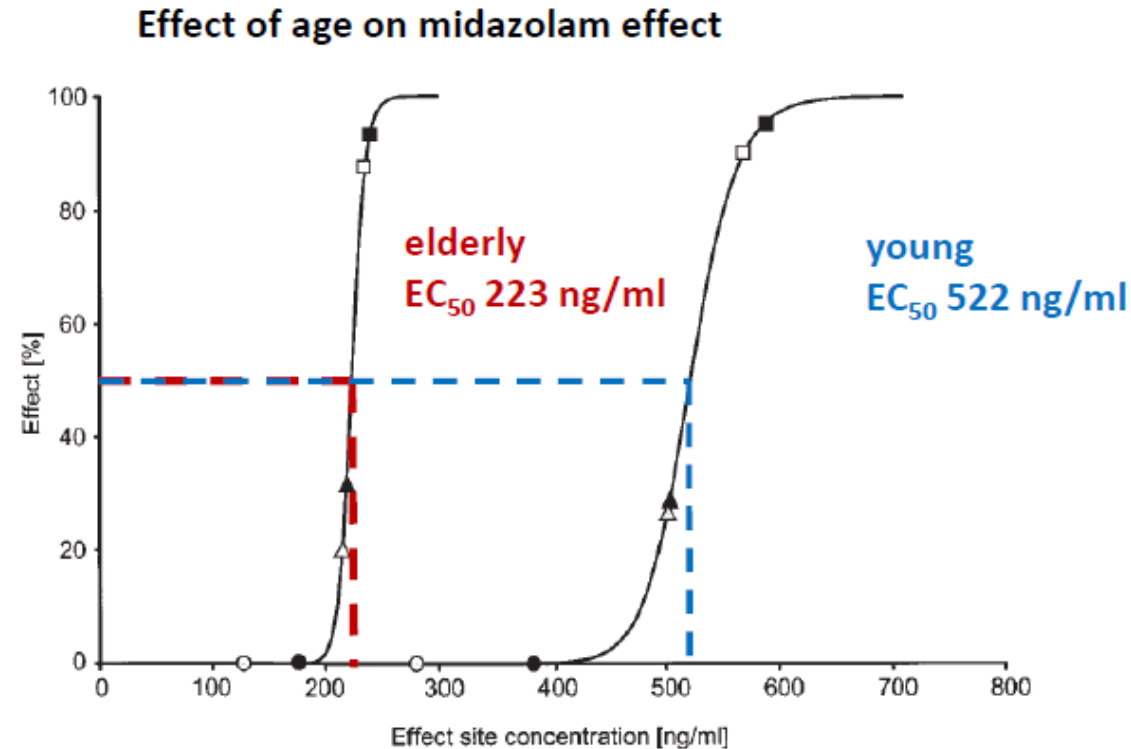
- Drug development tends to focus on **PK changes**
 - e.g. weak (<2 fold), moderate (2-5 fold), strong (≥ 5 fold)
- Clinicians need to assess the risk of **harms/consequences**

$$|\text{Harm}| = f \left(\frac{\Delta\text{PK}}{\text{T.I.}} \times \text{Consequence of breaching T.I.} \times \text{Patient factors} \right) \times \text{Duration DDI}$$

Diagram illustrating the components of drug-drug interaction (DDI) harm:

- How likely is DDI to occur?** (points to $\frac{\Delta\text{PK}}{\text{T.I.}}$)
- How safe is the drug?** (points to T.I.)
- How bad is that harm?** (points to Consequence of breaching T.I.)
- Is this person at particular risk?** (points to Patient factors)

Age associated changes in pharmacodynamics: → increase sensitivity to certain drugs



- Assessment of the concentration-hypnotic/sedative effect relationship of midazolam in young (24-28 y) and elderly (67-81 y)
- Total dose of midazolam needed to reach sedation in elderly is about half that needed in younger (age related changes in affinity of drugs to receptor sites or ↓ nb receptors)

Albrecht S et al. Clin Pharmacol Ther 1999

What is 'Clinically significant' DDI?

- Drug development tends to focus on **PK changes**
 - e.g. strong (≥ 5 fold), moderate (2-5 fold), weak (< 2 fold)
 - 'equivalence'
- Clinicians need to assess the risk of **harms**

$$|\text{Harm}| = f \left(\frac{\Delta\text{PK}}{\text{T.I.}} \times \text{Consequence of breaching T.I.} \times \text{Patient factors} \right) \times \text{Duration DDI}$$

Diagram illustrating the components of Harm assessment:

- How likely is DDI to occur?** (points to $\frac{\Delta\text{PK}}{\text{T.I.}}$)
- How safe is the drug?** (points to T.I.)
- How bad is that harm?** (points to **Consequence of breaching T.I.**)
- Is this person at particular risk?** (points to **Patient factors**)
- How long is the period of risk?** (points to **Duration DDI**)

Aproximación general a las interacciones

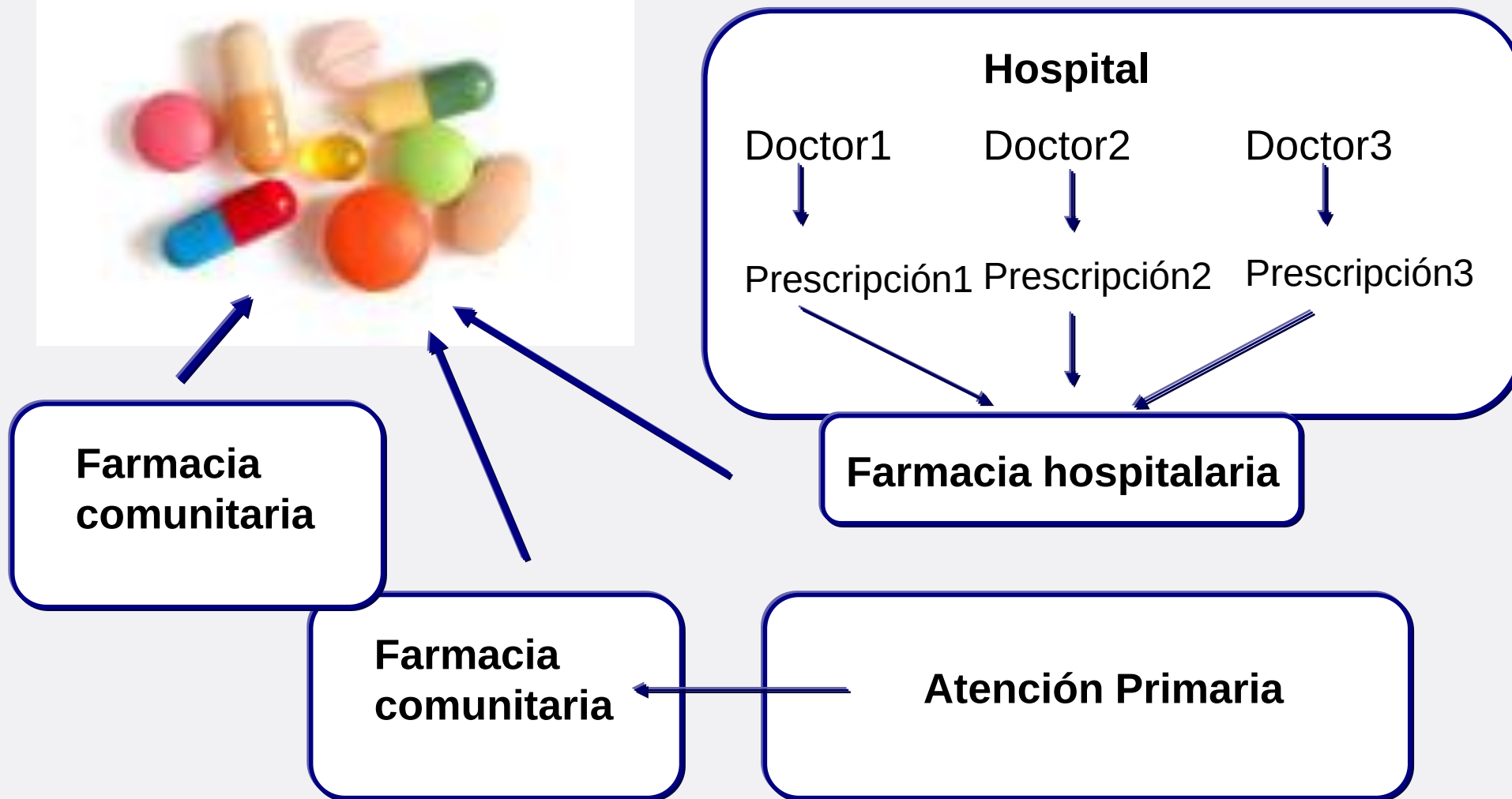
- Historia farmacológica centralizada
- Revisión crítica del plan terapéutico
 - Evitar fármacos innecesarios
- Consulta bases de datos actualizadas y/o ficha técnica
- Tener en cuenta intervalo terapéutico
- Actitud proactiva
 - Ante cualquier prescripción/discontinuación
 - Cambios en la situación clínica del paciente

Identificar todas las sustancias que toma el paciente

GESIDA 2018

“Se debe reseñar en la historia clínica todos los medicamentos, productos naturales y medicinas alternativas que toma el paciente para evaluar posibles interacciones entre ellos”

→ Historia farmacológica centralizada



Aproximación general a las interacciones

- Historia farmacológica centralizada
- Revisión crítica del plan terapéutico
 - Evitar fármacos innecesarios
- Consulta fuentes de datos actualizadas y/o ficha técnica
- Tener en cuenta intervalo terapéutico
- Actitud proactiva
 - Ante cualquier prescripción/discontinuación
 - Cambios en la situación clínica del paciente

Aproximación general a las interacciones

- Historia farmacológica centralizada
- Revisión crítica del plan terapéutico
 - Evitar fármacos innecesarios
- Consulta fuentes de datos actualizadas y/o ficha técnica
- Tener en cuenta intervalo terapéutico
- Actitud proactiva
 - Ante cualquier prescripción/discontinuación
 - Cambios en la situación clínica del paciente

[Interaction Charts](#)[News & Archive](#)[About Us](#)[Pharmacology Resources](#)[Links](#)[Meetings](#)[Feedback](#)[Home](#)

LATEST ARTICLES

Drug Interactions - Etravirine, raltegravir, darunavir/ritonavir

Meeting Report - HIV10, Glasgow, November 2010

Drug Interactions - Lopinavir/r and a contraceptive patch

Drug Interaction - Efavirenz and bexarotene

Review - Treatment of comorbidities in HIV+ drug users.

Pharmacokinetics - Efavirenz autoinduction

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Webcasts - HIV & Ageing and Updated Drug Interactions

Two new webcasts have been added to the presentation section of Pharmacology Resources. The...

[>>more](#)

Printable Charts

The printable charts for interactions with comedications and PIs, NNRTIs, NRTIs,

DRUG INTERACTIONS CHARTS



Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interactions charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date evidence-based information

INTERACTION CHARTS FOR YOUR IPHONE



HIV iChart

A New App for iPhones and iPod Touches

The interaction charts are now available as an app which can be downloaded free of charge from the iTunes App Store.

[Click here for the iTunes preview](#)

This is an "offline" app that is downloaded to your device (~1.5 MB). An internet connection is not required to use the app, but is needed for downloading updates.



EDITORIAL SPONSORSHIP

We are pleased to announce Editorial Sponsorship from BHIVA, EACS and the International Congress on Drug Therapy in HIV (Glasgow).

British HIV Association
BHIVA

EACS
European AIDS Clinical Society

10th International Congress on
Drug Therapy in HIV Infection
7-11 NOVEMBER
2010
GLASGOW, UK

SUPPORTED BY

Major
Sponsors

 **ABBOTT
LABORATORIES**

 **GILEAD**

 **ViiV
Healthcare**

Other
Sponsors

Terms &
Conditions

Traffic light summary of DDIs



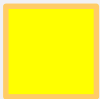
No clinically significant drug interaction expected



These drugs should not be coadministered



Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring



Potential interaction predicted to be of weak intensity. No a priori dosage adjustment is recommended.

Antidepressant Treatment Selector

Charts revised November 2017. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF
SSRI	Citalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Escitalopram	↑ ^a	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Fluoxetine	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Fluvoxamine	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Paroxetine	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↑↓?
	Sertraline	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔
SNRI	Duloxetine	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Venlafaxine	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
TCA	Amitriptyline	↑ ^a	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Clomipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a
	Desipramine	↑ ^a	↑	↑5% ^a	↔	↔	↔	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Doxepin	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Imipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a
	Nortriptyline	↑ ^a	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Trimipramine	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
TeCA	Maprotiline	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Mianserin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Mirtazapine	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
Others	Bupropion	↓	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↑?
	Lamotrigine	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Nefazodone	↑	↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	St John's wort	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓
	Trazodone	↑ ^a	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑

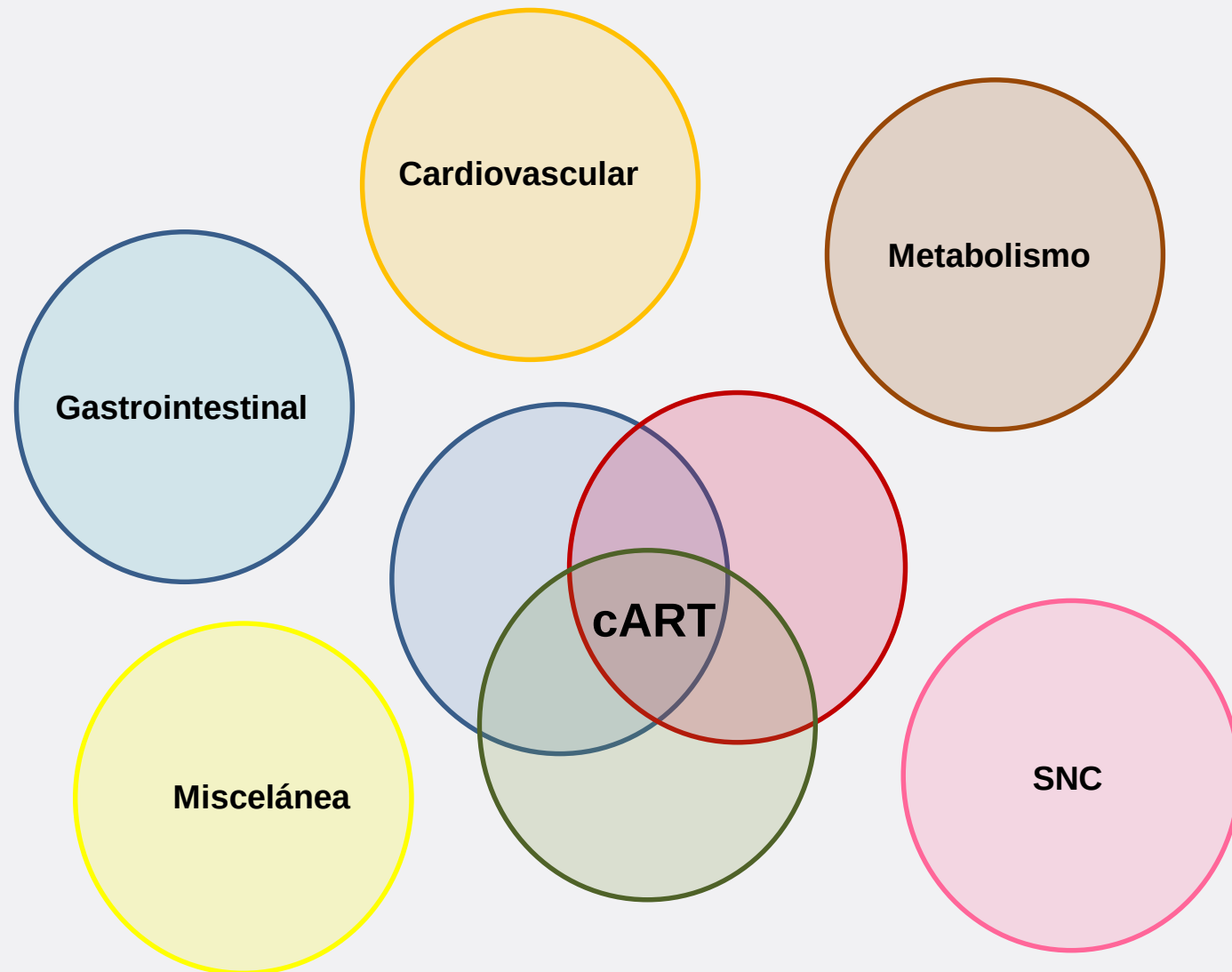
Aproximación general a las interacciones

- Historia farmacológica centralizada
- Revisión crítica del plan terapéutico
 - Evitar fármacos innecesarios
- Consulta fuentes de datos actualizadas y/o ficha técnica
- Tener en cuenta intervalo terapéutico

→ **Actitud proactiva**

- Ante cualquier prescripción/discontinuación
- Cambios en la situación clínica del paciente

Influencia en la elección del tratamiento



ART and potential for DDIs

Highest potential	Moderate potential	Low potential
Boosted PI <u>Perpetrators</u> – enzyme & transporters inhibition <u>Victims</u> – absorption (ATV); induction	Rilpivirine <u>Victim</u> of enzymatic induction/inhibition. Absorption	Raltegravir <u>Victim</u> of few induction & absorption interactions
EVG/cobi <u>Perpetrator</u> – enzyme & transporters inhibition <u>Victim</u> – absorption (ATV); induction	Maraviroc <u>Victim</u> of enzymatic induction/inhibition	NRTIs <u>Victims</u> of few transporter-mediated interactions TAF vs TDF
Efavirenz, Nevirapine, Etravirine <u>Perpetrators</u> – enzyme & transporters induction	Dolutegravir <u>Victim</u> of few induction & absorption interactions <u>Perpetrator</u> of few interactions (transporter inhibition)	

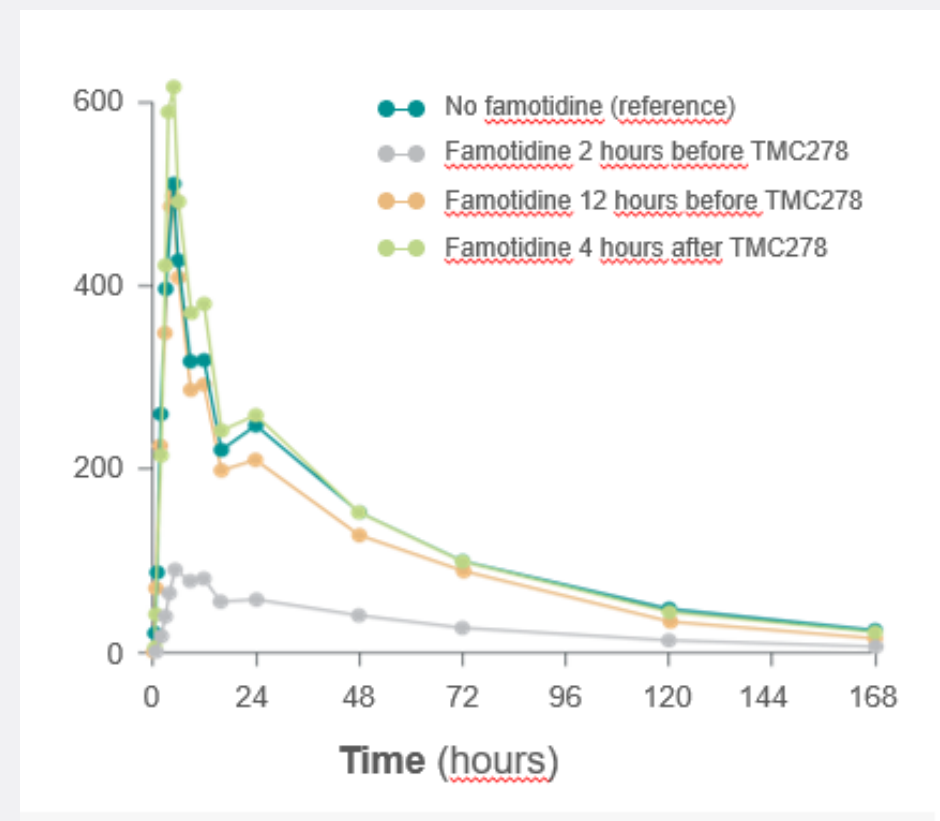
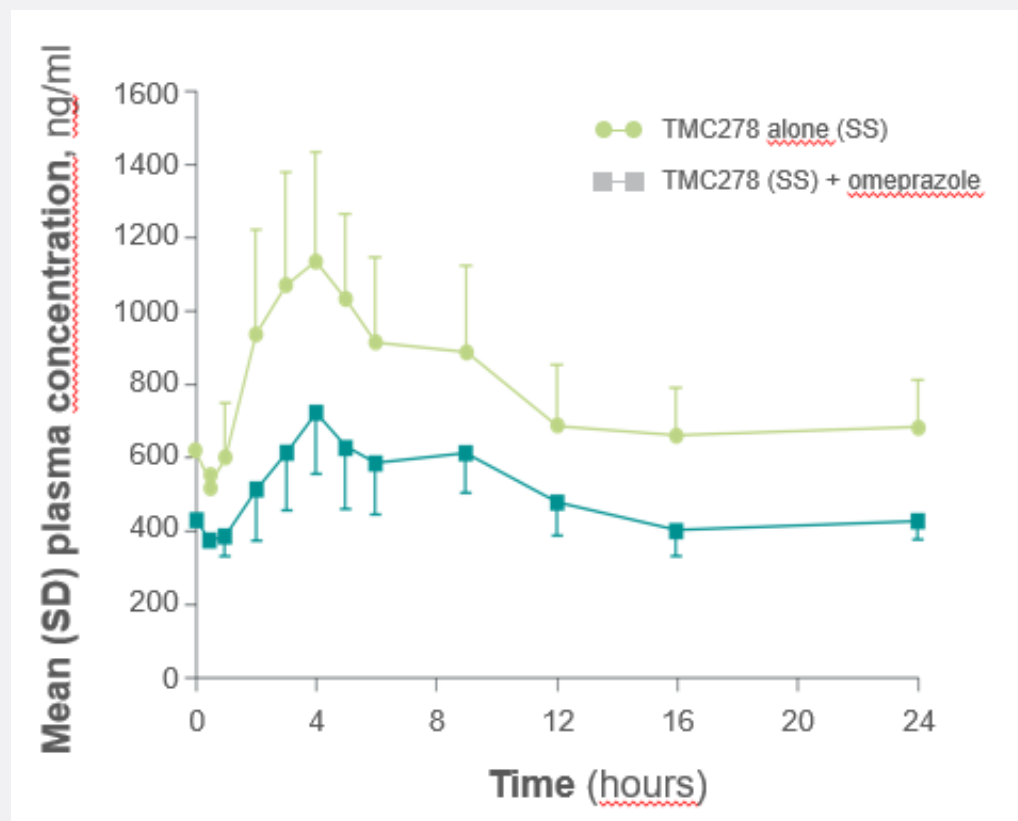


Guías GESIDA

Enero 2018

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o <u>un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</u>		
INI	DTG/ABC/3TC	■ ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo
	DTG+FTC/TAF	
	RAL+FTC/TAF	■ RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	EVG/c/FTC/TAF	■ <u>Mayor potencial de interacciones</u> que otras pautas basadas en INI
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF* o	■ Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)
	DRV/p+FTC/TAF**	■ <u>Es imprescindible evaluar posibles interacciones</u>
ITINN	RPV/FTC/TAF*	■ No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL
		■ Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL
		■ Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
		■ Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones
		■ Se debe tomar siempre con una comida

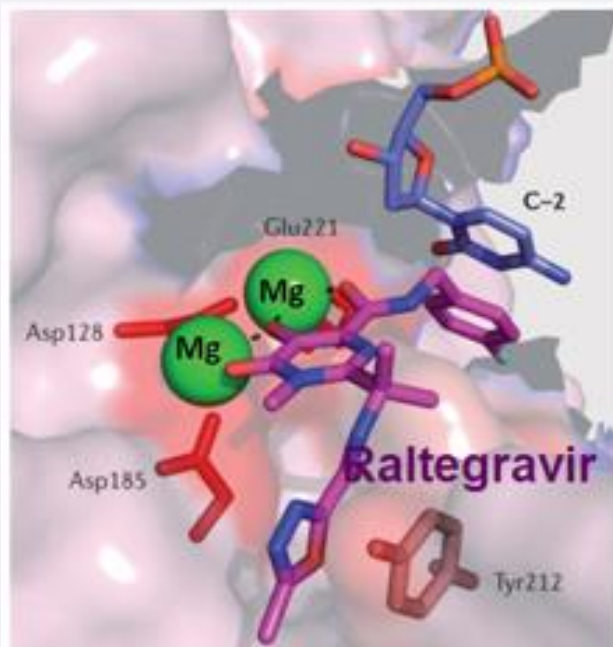
Rilpivirina & pH Gástrico



Omeprazol fue el fármaco más vendido en Cataluña en 2016

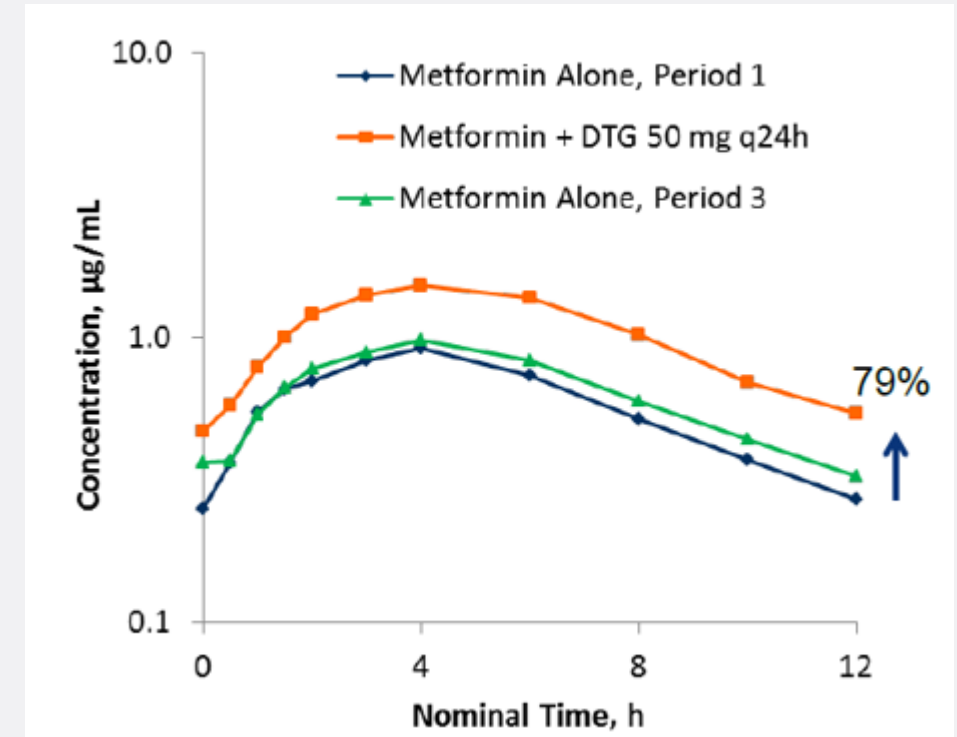
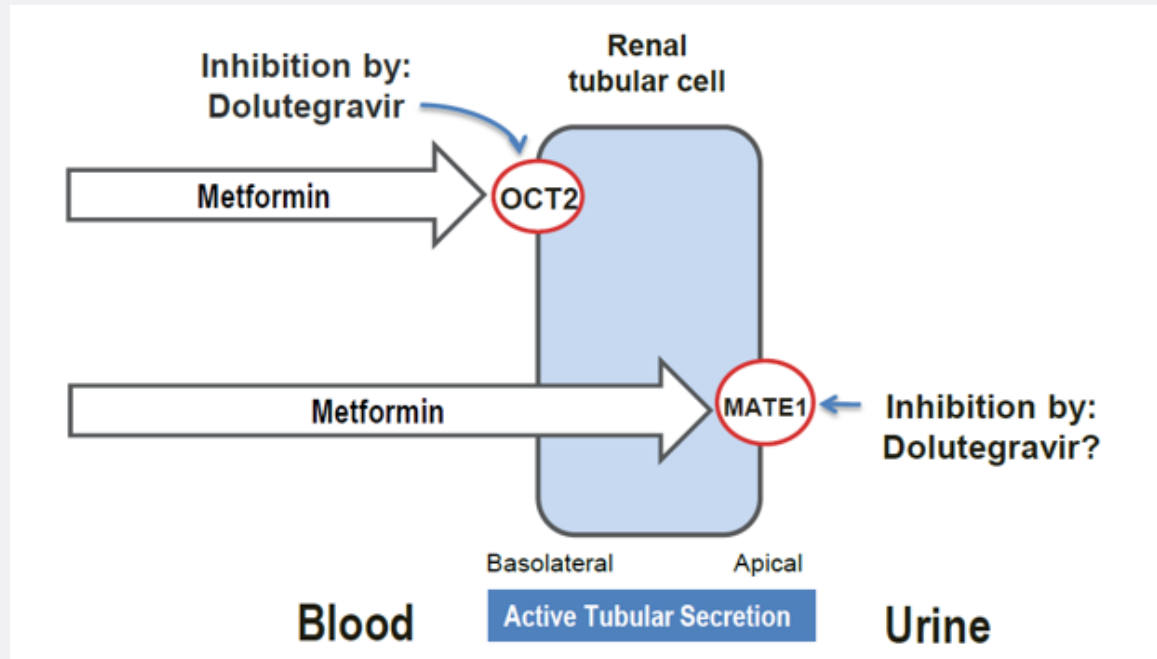
Quelació inhibidors de integrasa

Binding of integrase inhibitor



		Mg / Al	Ca	Fe	Multivitamines
DTG	AUC	↓ 74%	↓ 39%	↓ 54%	↓ 33%
	Cmax	↓ 72%	↓ 37%	↓ 57%	↓ 35%
	Cmin		↓ 39%	↓ 56%	↓ 32%
EVG	AUC	↓ 45%			
	Cmax	↓ 41%			
	Cmin	↓ 47%			
RAL	AUC	↓ 49%	↓ 55%		
	Cmax	↓ 44%	↓ 52%		
	Cmin	↓ 63%	↓ 32%		

Antidiabéticos orales. Metformina



Usar dosis bajas y monitorizar hipoglucemia y efectos secundarios

“Avoid comedications with severe DDIs with ARVs”

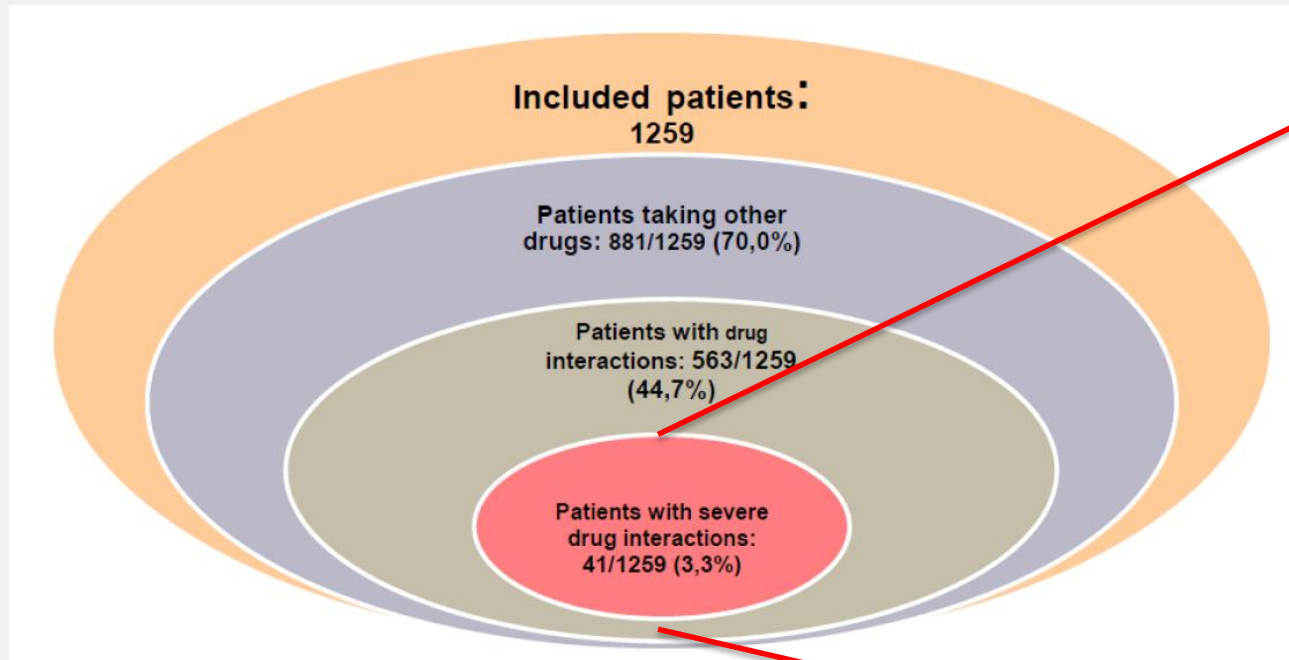


Table 4 Description of the severe potential drug–drug interactions in 41 patients

ARV involved PI/r	Drug other than ARV involved	Patients, <i>n</i> (%) (41)	Recommendations, <i>n</i> (%) (41)	
			Come-dication change	ART change
PI/r	Quetiapine	19 (46.3%)	18 (94.7%)	1 (5.3%)
PI/r	Simvastatin	5 (12.2%)	5 (100%)	
ATV/r	Omeprazole	3 (7.3%)	1 (33.3%)	
PI/r	Ivabradine	2 (4.9%)		2 (100%)
PI/r	Midazolam	2 (4.9%)		2 (100%)
PI/r	Phenytoin	1 (2.4%)	1 (100%)	
SQV/r	Trazodone	1 (2.4%)	1 (100%)	
SQV/r	Eplerenone	1 (2.4%)	1 (100%)	
ATV/r	Nevirapine	1 (2.4%)		1 (100%)
NNRTIs				
RPV	Omeprazole	4 (9.8%)	3 (75%)	1 (25%)
NVP	Silodosin	1 (2.4%)	1 (100%)	
RPV	Dexamethasone	1 (2.4%)		1 (100%)

ARV, antiretroviral; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor; ATZ/r, atazanavir/ritonavir; SQV/r, saquinavir/ritonavir; RPV, rilpivirine; NVP, nevirapine; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Co-meds and potential for DDIs

Highest potential	Moderate potential	Low potential
Simvastatin	Atorvastatin, Rosuvastatin	Pitavastatin
Quetiapine	Risperidone	Olanzapine
Midazolam, Triazolam	Diazepam, Zolpidem	Lorazepam, Temazepam
Hypericum	Trazodone, Mirtazapine	Escitalopram, Venlafaxine
Fluticasone, Budesonide Triamcinolone	Beclometasone	
Alfuzosine	Tamsulosine	Finasteride

Resumen / Conclusiones

- El paciente de edad avanzada con co-morbididades y polifarmacia es cada vez más frecuente en la clínica VIH.
- Posibles consecuencias negativas de la polifarmacia
 - Errores de medicación
 - Seguridad del tratamiento
 - Interacciones medicamentosas

¿Cómo abordamos el tratamiento en una población envejecida?

1.- Minimizar posibilidad de error

Esquemas de tratamiento sencillos

2.- Minimizar riesgo de efectos secundarios

Eliminación hepática vs renal

Fármacos con amplio intervalo terapéutico

3.- Manejo apropiado de posibles interacciones medicamentosas



A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients

Aarthi Chary, Nancy N. Nguyen, Kimberly Maiton & Mark Holodniy

EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 2017
<https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1377610>

Gracias

